

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-245833

(43)Date of publication of application : 12.09.2000

(51)Int.Cl.

A61M 1/36

(21)Application number : 11-093223

(71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD

(22)Date of filing : 25.02.1999

(72)Inventor : ONODERA HIROKAZU  
YOSHIDA HAJIME

## (54) SELECTIVELY REMOVING MATERIAL FOR WHITE CORPUSCLE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a selectively removing material for white corpuscle which restricts the viscosity of a platelet while allowing maintaining of a higher removing function for white corpuscles.

SOLUTION: In a white corpuscle removing material comprising a fiber having a nonionic hydrophilic group on the surface thereof, the nonionic hydrophilic group on the surface is a copolymer at least having a hydroxy group and a methoxydiethylene glycol group. The mol percentage of the methoxydiethylene glycol group is 20 mol.% or more but not more than 80 mol.%. This enables selective removal of white corpuscles and moreover, restricting of the viscosity of the platelet or the like.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-245833

(P2000-245833A)

(43) 公開日 平成12年9月12日 (2000.9.12)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 M 1/36

識別記号

5 4 0

5 4 5

F I

A 6 1 M 1/36

テマコード\* (参考)

5 4 0

4 C 0 7 7

5 4 5

審査請求 未請求 請求項の数 6 書面 (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平11-93223

(22) 出願日

平成11年2月25日 (1999.2.25)

(71) 出願人 000116806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区神田美土代町9番地1

(72) 発明者 小野寺 博和

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(72) 発明者 吉田 一

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(74) 代理人 100087103

弁理士 佐々木 俊哲

Fターム(参考) 4C077 AA13 BB03 CC06 EE01 GG15

HH03 HH17 KK27 MM02 NN02

PP10 PP19

(54) 【発明の名称】 白血球選択除去材

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、白血球に対する高い除去能は維持した状態でなおかつ血小板の粘着を抑制する白血球選択除去材を提供することを目的とするものである。

【解決手段】 表面に非イオン性親水性基を有する繊維からなる白血球除去材において、表面の非イオン性親水性基が少なくとも水酸基とメトキシジエチレングリコール基を有する重合体であり、メトキシジエチレングリコール基のモル百分率が20モル%以上80モル%未満であることを特徴とする白血球選択除去材。

【効果】 本発明の白血球選択除去材は、白血球を選択的に除去でき、更に、血小板等の粘着を抑制できる有用な白血球選択除去材である。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 表面に非イオン性親水性基を有する繊維からなる白血球除去材において、表面の非イオン性親水性基が少なくとも水酸基とメトキシジエチレングリコール基を有する重合体であり、メトキシジエチレングリコール基のモル百分率が20モル%以上80モル%未満であることを特徴とする白血球選択除去材。

**【請求項2】** 少なくとも水酸基とメトキシジエチレングリコール基を有する重合体が、2-ヒドロキシエチルメタアクリレート及びメトキシジエチレングリコールメタアクリレートのランダム共重合体であって、メトキシジエチレングリコールメタアクリレートのモル百分率が30モル%以上80モル%未満であり、且つ水不溶性であるランダム共重合体であることを特徴とする請求項1記載の白血球選択除去材。

**【請求項3】** 少なくとも水酸基とメトキシジエチレングリコール基を有する重合体が、2-ヒドロキシエチルメタアクリレート及びメトキシジエチレングリコールメタアクリレートのブロック共重合体であって、メトキシジエチレングリコールメタアクリレートのモル百分率が20モル%以上50モル%未満であり、且つ水不溶性であるブロック共重合体であることを特徴とする請求項1記載の白血球選択除去材。

**【請求項4】** 表面に上記ブロック共重合体を有し、その基材部分が疎水性高分子材料である繊維からなることを特徴とする請求項3記載の白血球選択除去材。

**【請求項5】** 繊維の平均直径が0.5 $\mu$ m以上5 $\mu$ m未満であることを特徴とする請求項1乃至4記載の白血球選択除去材。

**【請求項6】** 繊維が不織布であることを特徴とする請求項1乃至5記載の白血球選択除去材。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

**【産業上の利用分野】** 本発明は、白血球を選択的に除去し、赤血球、血小板を通過させる白血球選択除去材に関する。詳しくは、輸血や体外循環時に、血液中の白血球を選択的に除去したり、多血小板血漿を調製する際に混入する白血球を選択的に除去したりする目的に用いられる白血球除去材に関する。

**【0002】**

**【従来の技術】** 近年、輸血分野において、白血球の混入による副作用が数多く知られている。この副作用予防のため、ポリエステル製の不織布やコットン綿などの材料を用いた白血球除去が行われている。また、血小板製剤を輸血する場合血小板の材料への粘着性を抑制するために親水性のポリマー等を材料表面に被覆する技術が用い

択的に除去する技術が進歩してきた。従来、不織布等をフィルターとして用いた白血球除去器が開発されており、これら白血球除去器においては高い白血球の除去能力が要求されている。一方、同時に他の血液成分、特に有用な血小板の粘着を低く抑え、主目的の白血球のみを選択的に除去する能力が要求されている。血小板は特に粘着性が高く一般的なフィルター材料表面では白血球以上に粘着し、除去されやすく、フィルターの白血球除去効率と血小板粘着抑制のバランスをとることが困難であった。そこで特開平4-187206号公報では、表面にエチレングリコール多量体を被覆した白血球分離材料が提案されているが、血小板の粘着は抑制出来るが、白血球除去能力が低下してしまうので好ましくなかった。一方、ヒドロキシエチルメタアクリレート (HEMA) 及びメチルメタアクリレート (MMA) からなるブロック重合体上に (ポリオキシエチレン) - ポリ (オキシプロピレン) ブロックポリマーを被覆した材料が特許2826115号公報で開示されているが、疎水性の高いモノマーを用いて材料表面をコーティングし、これに第2のポリマーを被覆するため、構成が複雑で且つ、MMA由来の疎水的な部分が存在するため、材料自体の親水性が低下し、十分な生体適合性、血小板粘着抑制性が得られるとは言えない。以上のような理由から、高い親水性を有し且つ血小板等の粘着性の低い生体適合性の高い白血球選択除去材の開発が望まれていた。

**【0003】**

**【発明が解決しようとする課題】** 本発明は、上記従来技術の問題点に鑑み、白血球に対する高い除去能は維持した状態でなおかつ血小板の粘着を抑制する白血球選択除去材を提供することを目的とするものである。

**【0004】**

**【課題を解決するための手段】** 本発明は、上記目的を達成するために、下記の構成を有する。即ち、本発明は表面に非イオン性親水性基を有する繊維からなる白血球除去材において、表面の非イオン性親水性基が少なくとも水酸基とメトキシジエチレングリコール基を有する重合体であり、メトキシジエチレングリコール基のモル百分率が20モル%以上80モル%未満であることを特徴とする白血球選択除去材である。本発明の非イオン性親水性基とは、体液、血液等の白血球含有液のpHでほとんどイオン化しない中性の親水性を有する官能基である。本発明では水酸基及びメトキシジエチレングリコール基を必須の構成要件とする。水酸基を含む官能基とは末端に水酸基を有している官能基であり、水酸基単独で用いられることはもとより、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基等のアルキルヒドロ

グリコール基を有する重合体は、メトキシジエチレングリコール基のモル百分率が20モル%以上80モル%未満である必要がある。メトキシジエチレングリコール基のモル百分率が20モル%以上80モル%未満であるとき最も血小板の吸着を抑制し、効率的に白血球を除去出来る。モル百分率が20モル%未満であると、血小板の粘着が増加するため、好ましくない。一方、モル百分率が80モル%以上であると、白血球の除去能力が低下するため好ましくない。本発明の白血球選択除去材は、非イオン性親水性基を表面に有する繊維よりなる。本発明の白血球選択除去材は、表面と基材部分とが別に形成され、表面が前記非イオン性親水性基を有する重合体からなってもよいし、繊維全体が前記重合体からなっても良い。機械的強度面、或いは経済性の観点より、表面と基材部分とが別に形成され、表面が前記非イオン性親水性基を有する重合体からなっていることが好ましい。最も好ましくは、基材部分の表面に、コーティング等の手法により、前記非イオン性親水性基を有する重合体が物理的或いは化学的に結合していることが好ましい。上記コーティングによる方法は、基材部分の表面が物理的又は化学的に不均一であっても、上記の化学組成を有する表面を安定的に形成させることができるので好ましい。基材部分と表面の化学組成が異なる場合、表面は非常に薄い層で、繊維の直径に比較すればほとんど無視しうる程度でも充分用いることができる。白血球選択除去材の重量当たりの非イオン性親水性基を有する重合体の重量の割合は、0.01重量%以上10重量%未満が好ましい。更に安定性及び経済性の面より好ましい割合は、0.05%以上5%未満、最も好ましくは、0.1%以上3%未満である。

【0005】本発明の白血球除去材の表面の化学組成は、重合体が溶解し、基材部分が溶解しない適当な溶媒を用いて抽出し、公知の核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル、元素分析等の手段を用いて解析することができる。また、重合体が溶解しない場合には、上記記載の方法に加えて、X線光電子分光分析装置(ESCA)、電子線プローブX線マイクロアナライザー(EPMMA)等の公知の表面分析法により解析可能である。本発明の重合体がランダム共重合体の場合、水酸基を含む官能基とメトキシジエチレングリコール基がランダムに分布できるため、広い範囲のモル百分率で、目的とする効果が得られる。即ち、メトキシジエチレングリコール基を有するモノマーのモル百分率が30モル%以上80モル%未満であるとき最も血小板の吸着を抑制し、効率的に白血球を除去できる。更に上記の観点より、より好ましいメトキシジエチレングリコール基を有するモノマーのモル百分率は35モル%以上75モル%未満、最も好ましくは35モル%以上70モル%未満である。重合体がブロック共重合体の場合、水酸基を含む官能基とメトキシジエチレングリコール基が規則的に局在化して分

布しているため、より低い範囲のメトキシジエチレングリコール基を有するモノマーのモル百分率で、目的の効果が得られる。また、ブロック共重合体では、モル百分率が50モル%以上になると重合体の水に対する溶解性が高まり、好ましくない。ブロック共重合体では、メトキシジエチレングリコール基を有するモノマーのモル百分率が20モル%以上50モル%未満であるとき最も血小板の吸着を抑制し、効率的に白血球を除去できることがわかった。更に上記の観点より、より好ましいメトキシジエチレングリコール基を有するモノマーのモル百分率は25モル%以上50モル%未満、最も好ましくは30モル%以上45モル%未満である。

【0006】上記重合体を構成する単量体を例示すると、水酸基を有する単量体としては、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシメチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシブチルメタクリレート等のヒドロシアルキルメタクリレート或いは同様のアクリレート、ビニルアルコール等が挙げられる。中でも適度なスペーサーを有する点で、ヒドロシアルキルメタアクリレートが更に好ましく用いられる。最も好ましくは、ヒドロキシエチルメタアクリレートが良好に用いられる。一方、メトキシジエチレングリコール基を有する単量体としては、メトキシジエチレングリコールメタクリレート、メトキシジエチレングリコールアクリレート、メトキシジエチレングリコールビニルエーテル等が用いられるが、好ましくは、メトキシジエチレングリコールメタクリレート、メトキシジエチレングリコールアクリレートが良好に用いられ、最も好ましくは、メトキシジエチレングリコールメタクリレートが良好に用いられる。本発明でいうメトキシジエチレングリコールメタクリレートのモル百分率とは、重合体中のメトキシジエチレングリコールメタクリレートの占めるモル百分率である。また、上記記載の共重合体を基材表面に被覆して用いる場合、共重合体が血液等の体液と接触するため、基材表面に被覆した状態で、水不溶性である必要がある。従って、水への溶解度は低いことが好ましい。本発明の白血球選択除去材は、繊維からなっているので、重量当たりの表面積が大きく、効率よく白血球を除去でき、且つ除去材として用いる上で好ましい物理的形状を有している。好ましい形状を例示すると、織布、不織布等が効果的に用いられる。特に不織布では、重量当たりの表面積を大きく、高精度に制御できる点より最も好ましい。本発明の繊維は、その平均繊維直径が0.5 $\mu$ m以上5 $\mu$ m未満であることが好ましい。白血球選択除去材当たりの白血球除去性能は、繊維の平均直径が小さいほど高い。しかしながら、0.5 $\mu$ m未満になると除去材が目詰まりしやすくなり、また、同時に血小板の粘着性も高まり選択性の低下を引き起こすため好ましくない。平均繊維直径は0.5 $\mu$ m以上4.5 $\mu$ m未満が更に好ましく、1 $\mu$ m以上4 $\mu$ m未満が最も好ま

しい。本発明にいう繊維の平均直径は、例えば繊維集合体の走査型電子顕微鏡写真を撮り、無作為に選択した100本以上の繊維の直径を測定し、それらを数平均する方法で求められる。

【0007】本発明の白血球選択除去材において、不織布を使用する場合、不織布の目付はその物理的性質上重要である。不織布の目付は、公知の試験方法により測定でき、強度の面より出来るだけ大きい方が好ましく15g/m<sup>2</sup>以上の時良好に用いられる。一方、目付が大きすぎると血液の流れ抵抗が増加し、流れ性が不良になるためこの上限は200g/m<sup>2</sup>未満であることが好ましい。不織布のより好ましい目付は20g/m<sup>2</sup>以上150g/m<sup>2</sup>であり、最も好ましくは、20g/m<sup>2</sup>以上100g/m<sup>2</sup>である。不織布は、単一の不織布を用いても良いし、更に目付或いは平均繊維直径の異なる不織布を2層以上重ねた構造においても良好に用いられる。また、本発明の実施態様において、繊維の表面と基材部分とが別に形成される場合、基材部分としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン等のポリオレフィン、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート等のポリアクリレート或いはポリメタクリレート、ポリスルホン、ポリアミド等の合成繊維、セルロースアセテート等の半合成繊維、キュブラアンモニアレーヨン、ビスコースレーヨン等の再生繊維、ガラス繊維等が例示できる。これらの中でも特に合成繊維が好ましく用いられる。紡糸性、繊維の均一性等の面より合成繊維の中でもポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン等のポリオレフィンが最も有効に用いられる。ポリプロピレン、ポリエチレン等のポリオレフィン、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート等のポリアクリレート或いはポリメタクリレート、ポリスルホン等の水と接触しても含浸しない疎水性の高い材料を基材部分として用いる場合、表面部分としては本発明のブロック共重合体が特に有効に用いられる。本発明の白血球選択除去材は、入口と出口を有する容器或いはバッグに充填して、白血球選択除去フィルターとして有効に用いられる。この場合、本発明の白血球選択除去材を単独で或いはプレフィルターと共に充填して用いることができる。プレフィルターを用いる場合、プレフィルターも本発明の非イオン性親水性基を表面に有していても良い。

【0008】以下、実施例により本発明をより詳細に説明する。

【実施例1～3、比較例1～3】2-ヒドロキシエチルメタアクリレート（以下HEMAと略す）及びメトキシジエチレングリコールメタアクリレート（以下MDGと略す）のブロック共重合体を通常のラジカル開始剤を用いて合成した。重合条件としては、エタノール300m

Lに対し、MDGモノマーのみを（0g～16.5gの範囲で変えて）、開始剤として2、2'-アゾビス（2、4-ジメチルバレロニトリル）（V-65）0.1g存在下、70℃で30分間重合反応を行った後、HEMAモノマーを添加し（モノマー重量が合計で30gとなるように仕込み量をそれぞれ13.5g～30gの範囲で変えた）、更に6時間重合を行った。得られた重合溶液は、5gの塩化ナトリウムを加えた水5L中に攪拌しながら滴下し、共重合体を析出させて水不溶分を回収した。重合結果を表1に示す。

表1

	HEMA (モル%)	MDG (モル%)	収率 (%)
実施例1	76	24	83
実施例2	60	40	71
実施例3	51	49	54
比較例1	90	10	85
比較例2	100	0	80
比較例3	85	15	81

平均繊維直径1.9μmのポリプロピレン繊維よりなる不織布（目付60g/m<sup>2</sup>）1gを上記したそれぞれの重合体の1%エタノール溶液に浸した後、不織布に吸収された溶液を圧縮空気により除去し、60℃の真空乾燥機中で12時間乾燥した。

【0009】（実験例）このようにして得られた不織布を直径6.8mmの円形に切断し、5枚をカラムにセットし血小板粘着性の評価を行った。それぞれのカラムに抗凝固剤としてACD-Aを添加したヒト新鮮血液（白血球数：4,500～8,400/μL、血小板数：150,000～440,000/μL）（血液：ACD-A=8：1）1.5mLをシリンジポンプを用いて0.5mL/分の一定流速で室温にて流し、不織布通過前後の血液中の白血球濃度及び血小板の濃度を測定し、白血球の除去率及び血小板の回収率を下式により求めた。

白血球除去率(%) = (1 - 出口側血液の白血球濃度 / 入口側血液の白血球濃度) × 100

血小板回収率 (%) = 出口側血液の血小板濃度 × 100  
表 2

／入口側血液の血小板濃度 結果を表 2 に示す。

	HEMA (モル%)	MDG (モル%)	白血球除 去率 (%)	血小板 回収率 (%)
実施例 1	76	24	90.5	90.1
実施例 2	60	40	92.5	94.9
実施例 3	51	49	95.2	90.9
比較例 1	90	10	88.5	25.1
比較例 2	100	0	70.5	16.2
比較例 3	85	15	64.3	48.4

#### 【0010】

【実施例 4～7、比較例 4～5】 2-ヒドロキシエチルメタアクリレート（以下 HEMA と略す）及びメトキシジエチレングリコールメタアクリレート（以下 MDG と略す）のランダム共重合体を通常のラジカル重合で合成した。重合条件としては、エタノール 300 mL に対し、モノマー合計 30 g（HEMA 仕込み重量を 6 g～30 g の範囲で変え、MDG はそれぞれ 30 g－（HEMA 仕込み重量）とした）、開始剤として 2、2'-アゾビス（2，4-ジメチルバレロニトリル）（V-65）0.1 g 存在下、70℃で 6 時間重合反応を行った。得られた重合溶液は、5 g の塩化ナトリウムを加えた水 5 L 中に攪拌しながら滴下し、共重合体を析出させて水不溶分を回収した。収率を表 3 に示す。

表 3

	HEMA (モル%)	MDG (モル%)	収率 (%)
実施例 4	48	52	69
実施例 5	32	68	65
実施例 6	26	74	54
実施例 7	65	35	74
比較例 4	90	10	75
比較例 5	15	85	20

平均繊維直径 1.2 μm のポリエチレンテレフタレート繊維よりなる不織布（目付 40 g/m<sup>2</sup>）1 g を上記したそれぞれの重合体の 1% エタノール溶液に浸した後、不織布に吸収された溶液を圧縮空気により除去し、60℃の真空乾燥機中で 12 時間乾燥した。

(実験例) このようにして得られた不織布を直径6.8 mmの円形に切断し、5枚をカラムにセットし実施例1の実験例と同様の方法で白血球除去率と血小板回収率を

求めた。コーティングなしの不織布を比較例5とした。結果を表4に示す。

表 4

	HEMA (モル%)	MDG (モル%)	白血球除 去率(%)	血小板 回収率(%)
実施例4	48	52	97.8	90.3
実施例5	32	68	91.4	92.0
実施例6	26	74	90.1	95.4
実施例7	65	35	97.5	81.5
比較例4	90	10	82.5	39.2
比較例5	0	0	78.3	10.1

【0011】

【発明の効果】本発明の白血球選択除去材は、白血球を

選択的に除去でき、更に、血小板等の粘着を抑制できる有用な白血球選択除去材である。